Über Derivate des m- und p-Phenylen-diamins sowie des 6-Amino-oxindols

---

Verkürzte Fassung der

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der Philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

Richard Grand
aus Basel

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1937

Über Derivate des m- und p-Phenylen-diamins sowie des 6-Amino-oxindols

Verkürzte Fassung der

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der Philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

Richard Grand
aus Basel

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1937

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren *H. Rupe* und *P. Ruggli*.

Basel, den 26. Mai 1936.

Prof. *A. L. Bernoulli*,
Dekan.

Herrn *Richard Grand* wurde von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät der Universität Basel am 26. Mai 1936 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Über Derivate des m- und p-Phenylen-diamins sowie des 6-Amino-oxindols

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus Helv. Chimica Acta, Volumen XX,
Fasciculus Tertius. 1936.

Über Derivate des m- und p-Phenylen-diamins sowie des 6-Amino-oxindols

In Fortsetzung früherer Synthesen[1]) von Derivaten des Benzodipyrrols (I) haben wir geprüft, ob sich der Aufbau von Indolderivaten aus Anilin und seinen Abkömmlingen, der längst von zahlreichen Forschern anlässlich der Indigosynthesen bearbeitet worden ist, auch mit zweiwertigen Komponenten wie m- und p-Phenylendiamin oder ähnlichen Substanzen ausführen lässt.

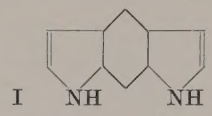
Nach unseren bisherigen Erfahrungen gelingt die Synthese von Benzo-dipyrrolderivaten auch mit Diaminen der Benzolreihe[2]) verhältnismässig glatt, wenn in den o-Stellungen zu den Aminogruppen Kohlenstoff-Seitenketten mit Carbonylgruppen in β-Stellung vorhanden sind, die unter Wasserabspaltung den Ring schliessen. Die

[1]) *P. Ruggli* und Mitarbeiter, Helv. **16**, 69 (1933); **18**, 613 (1935); **19**, 326, 928 (1936).
[2]) *P. Ruggli* und *O. Straub*, Helv. **19**, 326 (1936).

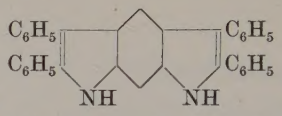
vorliegende Arbeit behandelt nun die schwierigere Frage, ob man vom Phenylen-diamin aus auch durch Substitution am Stickstoff zu Produkten mit Neigung zum Indol-Ringschluss gelangen kann.

Aus der Tatsache, dass Versuche zur Ausführung dieses naheliegenden Gedankens in der Literatur nur spärlich erwähnt sind, kann man schliessen, dass hier Schwierigkeiten auftreten. Dies ist in der Tat der Fall, und zwar bestehen diese Schwierigkeiten hauptsächlich in einer gewissen Reaktionsträgheit, verbunden mit leichter Verharzung der Diamine und ihrer Derivate.

Als positives Ergebnis ist für diesen speziellen Fall bisher nur die Synthese des Tetraphenyl-benzo-dipyrrols (II) zu buchen, die nach *Japp* und *Meldrum*[1]) aus m-Phenylen-diamin und zwei Molekeln Benzoin gelingt. Vergleichbar hiermit ist auch die Synthese desselben Körpers nach *Ruggli* und *Petitjean*[2]) aus m-Phenylen-dihydrazin nach der *Fischer*'schen Indolsynthese.

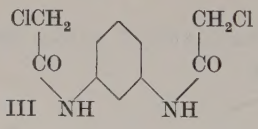


I

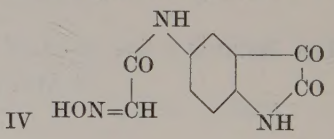


II

Ein negatives Ergebnis erhielt hingegen *Stollé*, als er versuchte, seine Oxindol-Synthese aus Chloracet-anilid und Aluminiumchlorid auf das Di-chloracetyl-m-phenylen-diamin (III) zu übertragen[3]). Einen Teilerfolg erzielte *Borsche*[4]), als er die *Sandmeyer*'sche Isatinsynthese aus Anilin, Chloral und Hydroxylamin auf p-Phenylendiamin übertrug; er erreichte einen einseitigen Ringschluss zu IV[5]).



III



IV

I. Malonester-Derivate aus Diaminen.

Nach *R. Blank*[6]) kann man durch Erhitzen von Anilido-malonester (aus Anilin und Brom-malonester) auf 260—265° Alkohol abspalten und zum Indoxylsäure-ester gelangen. Wir liessen Brommalonester auf m- und p-Phenylen-diamin sowie auf Benzidin einwirken und erhielten die Verbindungen V, VI und VII, mit denen analoge Ringschlussversuche angestellt wurden. Beim m-Phenylen-di-(amino-malonester) (V) tritt die Abspaltung von Alkohol bereits

[1]) Soc. **75**, 1044 (1899); Proc. **1899**, 169; C. **1899**, II. 251, 1027.

[2]) Helv. **19**, 928 (1936).

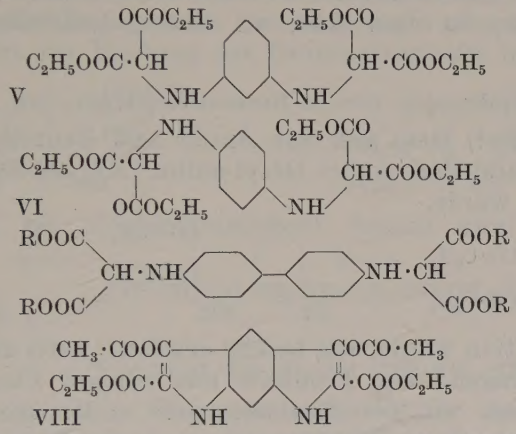
[3]) J. pr. [2] **128**, 3 (1930).

[4]) *Borsche, Weussmann* und *Fritzsche*, B. **57**, 1149 (1924).

[5]) Auch *Nenitzescu* und *Scorbeanu* haben an einen — allerdings nicht aromatischen — Sechsring nur einen Pyrrolkern angeschlossen. Vgl. C. **1929**, I, 2185.

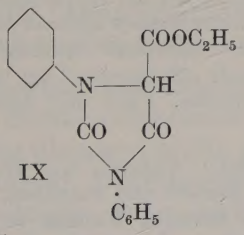
[6]) B. **31**, 1812 (1898).

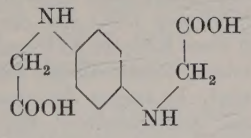
bei 205—220° unter Schäumen ein. Das Produkt verwandelt sich in eine klare, zähe Masse, die nur als Acetylderivat krystallisiert erhalten werden konnte. Die Analyse stimmt auf das erwartete 2,6-Di-carbäthoxy-3,5-di-acetoxy-benzo-dipyrrol (VIII), doch ist auch eine angulare Struktur denkbar. Die Reinausbeute betrug nur 7%; auch verläuft die Verseifung solcher Indoxylsäure-ester bekanntlich sehr schwer, d. h. nur in der Alkalischmelze. Ein indigoider Farbstoff wurde bei einem solchen Schmelzversuch nicht erhalten.



Analoge Ringschlussversuche mit der p-Verbindung (VI, Alkoholabspaltung bei 190—205°) oder mit Benzidin-dimalonester (VII, Alkoholabspaltung bei 240—245°) führten nur zu amorphen Substanzen.

Anlässlich dieser Versuche wurde auch geprüft, ob man solche Ringschlüsse nicht mit andern Mitteln bei mässigerer Temperatur erzielen könnte, und u. a. die Einwirkung von Phenyl-isocyanat auf den einfachen Anilino-malonester untersucht, zugleich in der Absicht, den Wasserstoff der Iminogruppe festzulegen. Das erhaltene Produkt stimmt auf die Formel $C_{18}H_{16}O_4N_2$ und ist durch Aufnahme von Phenyl-isocyanat an der NH-Gruppe und Abspaltung einer Molekel Alkohol entstanden. Auch die Ergebnisse der Verseifung[1]), wie die Analogie zur Bildung anderer Imidazolderivate, sprechen für Formel IX.





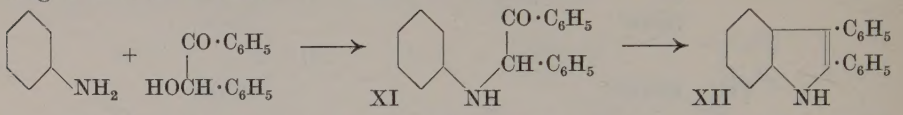
[1]) Vgl. Diss. *R. Grand*, Basel 1936.

II. Versuche mit p-Phenylen-di-glycin (X).

S. Fränkel[1]) hat o-, m- und p-Phenylen-di-glycin — die doppelseitigen Analoga des zur Indigosynthese dienenden Phenyl-glycins — dargestellt und bei der Schmelze mit Ätzalkali kein Indigoid gefunden. Wir versuchten daher, die p-Verbindung (X) mit Thionylchlorid umzusetzen und das erwartete Säurechlorid mit Aluminiumchlorid beidseitig zum Ring zu schliessen. Es trat auch eine Reaktion ein, doch war das hellbraune Produkt schwerlöslich und nicht umkrystallisierbar, so dass man an eine polymolekulare Reaktion denken muss.

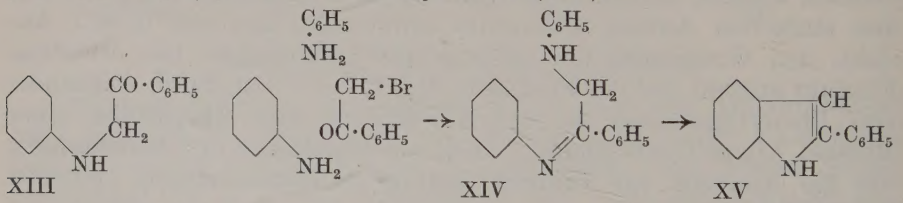
III. Umsetzungen von ω-Brom-acetophenon mit Diaminen.

Nach *Japp*[2]) lässt sich aus Anilin und Benzoin 2,3-Diphenyl-indol (XII) darstellen, wobei Desyl-anilin (XI) als Zwischenprodukt angenommen wurde.



Die Reaktion wurde, wie bereits erwähnt, auch auf m-Phenylendiamin übertragen. Um Produkte mit weniger Phenylgruppen zu erhalten, haben wir die Reaktion von ω-Brom-acetophenon (statt Benzoin) mit m-Phenylen-diamin untersucht.

Da solche Reaktionen nicht ganz einfach verlaufen, muss zuerst auf die viel diskutierte Reaktion von Brom-acetophenon mit Anilin hingewiesen werden. Die Reaktion gibt in der Kälte Phenacyl-anilin (XIII). Führt man sie aber in der Wärme aus, so entsteht unter Wasserabspaltung ein Phenyl-indol, aber nicht das erwartete β-Phenyl-indol, sondern α-Phenyl-indol (XV).



A. Bischler[3]) hat diese zunächst schwer verständliche Reaktion so erklärt, dass im Brom-acetophenon nicht nur das Brom, sondern auch die Ketogruppe mit Anilin unter Bildung eines Körpers XIV reagiert, worauf dieser letztere Anilrest das eigentliche Indolgerüst bildet, indem die an Stelle des Broms eingetretene Anilinogruppe wieder abgespalten wird. Er konnte dies durch entsprechende „Markierung" der beiden Anilinmolekeln durch Substituenten experimentell begründen. *Japp* und *Murray*[4]) haben

[1]) B. **49**, 487 (1916).

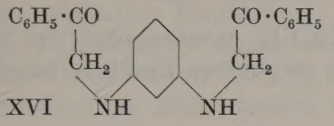
[2]) *Japp* und *Murray*, Soc. **65**, 892, 889 (1894); *Richards*, Soc. **97**, 978 (1910).

[3]) *Bischler* und *Brion*, B. **25**, 2860 (1892); *Bischler* und *Firemann*, B. **26**, 1336 (1893). Vgl. auch die Zusammenstellung bei *J. Martinet*, L'indigo et ses dérivés, S. 17, 18 (Paris 1926). [4]) loc. cit.

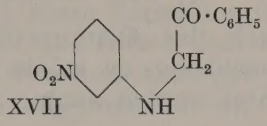
weiter festgestellt, dass der Ringschluss nur stattfindet, wenn im Reaktionsgemisch wenigstens eine kleine Menge halogenwasserstoffsaures Salz der Base vorhanden ist

Von den Reaktionen des ω-Brom-acetophenons mit Phenylen-diaminen ist bisher nur diejenige mit o-Phenylen-diamin bekannt. Sie führt unter Ringschluss zum Phenyl-chinoxalin (bzw. zunächst zu dessen Dihydroverbindung).

Durch Einwirkung von Brom-acetophenon auf m-Phenylen-diamin erhielten wir das krystallisierte Di-phenacyl-m-phenylen-diamin (XVI), allerdings nur in bescheidener Ausbeute, zumal die Hälfte des Amins zur Bindung des Bromwasserstoffs benötigt wird.



XVI



XVII

Auch sind bei stöchiometrischem Ansatz zwei Reaktionen möglich:

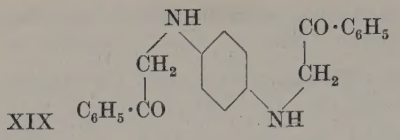
$$2\,H_2N\cdot C_6H_4\cdot NH_2 + 2\,C_6H_5\cdot CO\cdot CH_2Br \rightarrow \begin{cases} \text{a) } C_6H_5\cdot CO\cdot CH_2\cdot NH\cdot C_6H_4\cdot NH\cdot CH_2\cdot CO\cdot C_6H_5 \text{ (XVI)} + \text{Phd, 2 HBr} \\ \text{b) } 2\,C_6H_5\cdot CO\cdot CH_2\cdot NH\cdot C_6H_4\cdot NH_2, \text{HBr (XVIII)} \end{cases}$$

Offenbar geht beim Wegwaschen der Salze das gleichzeitig gebildete einseitige Reaktionsprodukt (XVIII) auch in die wässrige Lösung. Vor allem aber zeigt das doppelseitige Produkt (XVI) schon beim Umkrystallisieren starke Verharzung, so dass die für Ringschlussversuche nötigen Mengen noch nicht gewonnen wurden.

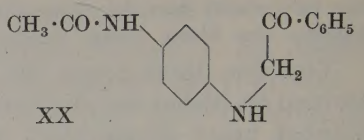
Analog entsteht aus m-Nitranilin und Brom-acetophenon Phenacyl-m-nitranilin (XVII), mit dem kein Ring erhalten wurde, zumal nach *Bischler* erst eine weiter eintretende Molekel Base als Indolbildner in Betracht käme.

Aus Brom-acetophenon und p-Phenylen-diamin entstand das Di-phenacyl-p-phenylen-diamin (XIX), doch war die Ausbeute aus den bei der m-Verbindung angegebenen Gründen klein. Die Substanz wurde durch ein Pikrat und ein Acetylderivat gekennzeichnet. Ringschlussversuche mit sauren Mitteln (Eisessig-Chlorwasserstoff, konz. Schwefelsäure) ergaben nur Salzbildung, mit den hier üblichen Amin-chlorhydraten (des Anilins oder p-Phenylen-diamins) entstanden keine krystallisierten Substanzen.

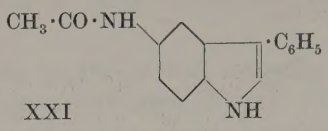
Ein einseitig festgelegtes Diamin, das p-Amino-acetanilid, ergab mit Brom-acetophenon in guter Ausbeute das krystallisierte p-Acetamino-phenacyl-anilin (XX). Dieses liess sich beim Erhitzen mit salzsaurem p-Amino-acetanilid unter Wasserabspaltung zu einem einseitigen Ring schliessen, in welchem das 5-Acetamino-3-(oder -2-)phenyl-indol vorliegt (XXI oder eher XXII).



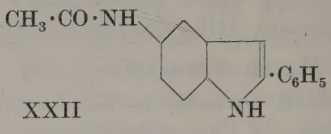
XIX



XX



XXI



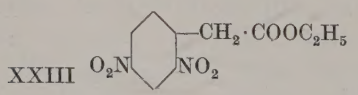
XXII

IV. Reaktionen mit 6-Amino-oxindol.

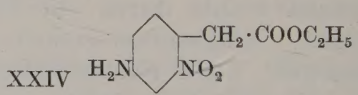
Auch das 6-Amino-oxindol (XXVI) interessierte in diesem Zusammenhang, da es als ringförmig acyliertes m-Phenylen-diamin betrachtet werden kann.

In der Literatur ist es nur in zwei Arbeiten beschrieben. *S. Gabriel* und *R. Meyer*[1]) erhielten es aus der durch Nitrieren von Phenyl-essigsäure dargestellten o,p-Dinitro-phenyl-essigsäure durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure als eine Substanz, die sich in Lösung sowohl als Base wie als Chlorhydrat leicht dunkel färbt und verharzt. Sie stellten auch eine Diazo-nitroso-verbindung dar. *N. Kishi*[2]) hat die Kondensation mit Aldehyden untersucht und festgestellt, dass in alkalischer oder neutraler Lösung das N-Benzalderivat, in stark saurer Lösung das C-Benzalderivat entsteht.

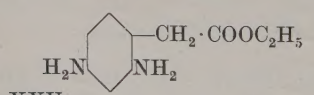
Wir haben die Darstellung verbessert, indem wir statt der Dinitro-phenyl-essigsäure ihren Äthylester (XXIII) reduzierten[3]), und zwar auf katalytischem Wege. Einmal entstand dabei infolge Halbreduktion der bereits auf anderem Wege dargestellte[4]) o-Nitro-p-amino-phenyl-essigester (XXIV). Bei normalem Verlauf wurde der bisher unbekannte Diamino-ester (XXV) erhalten, der durch ein Diacetyl- und Dibenzoyl-derivat sowie ein Pikrat gekennzeichnet wurde. Da dieser Ester (XXV) bei saurer Verseifung unter Wasserabspaltung in Amino-oxindol (XXVI) übergeht, wird die Reduktionslösung einfach nach Zusatz von Säure unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei das reine Chlorhydrat des Amino-oxindols krystallisiert (160 g aus 500 g Phenyl-essigsäure), das mit Ammoniak die Base ergibt.



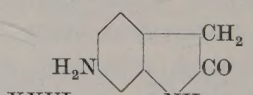
XXIII



XXIV



XXV

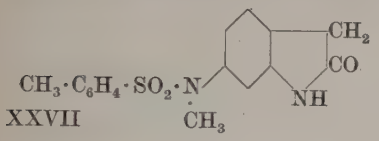


XXVI

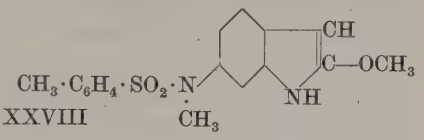
[1]) B. **14**, 823 (1881).
[2]) C. **1927**, II. 2459.
[3]) Die freie Säure nimmt nur langsam Wasserstoff auf.
[4]) *S. Gabriel* und *R. Meyer*, B. **14**, 825 (1881).

Die Methylderivate und ihre Umsetzungen.

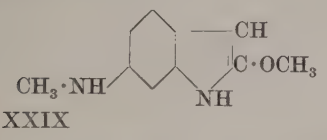
Wir gingen von dem Gedanken aus, über das N-Monomethylderivat ein N-Methyl-hydrazino-oxindol darzustellen, das z. B. mit Brenztraubensäure-ester die *Fischer*'sche Indolsynthese in ihrer mildesten Form geben sollte. Da mit alkalischem Formaldehyd ein polymeres Produkt entstand, haben wir das Toluolsulfo-derivat mit Dimethylsulfat methyliert. Neben dem N-Methylderivat (XXVII) entstand als Hauptprodukt ein Dimethylderivat (XXVIII), dessen zweite Methylgruppe offenbar am Sauerstoff des Oxindols steht, da es in Alkalien nicht löslich ist. Es leitet sich also von einer der beiden möglichen Enolformen ab. Durch saure Verseifung entstand das N,O-Dimethyl-6-amino-oxindol (XXIX). Dieses liess sich am Stickstoff nitrosieren (XXX), aber das Nitroso-derivat gab bei den verschiedensten Reduktionen kein Methyl-hydrazinderivat.



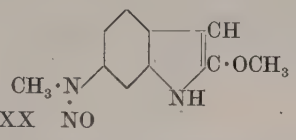
XXVII



XXVIII

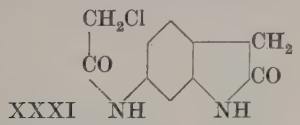


XXIX

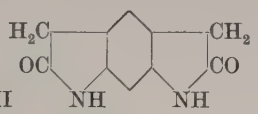


XXX

Chloracetyl-6-amino-oxindol. *R. Stollé*[1]) hat gezeigt, dass Chloracetat-anilid beim Schmelzen mit Aluminiumchlorid bei 250° in Oxindol übergeht. Obwohl wir seine Ausbeuten („bis 85% der Theorie") bei weitem nicht erreichten, haben wir in Analogie zu diesem Fall das Chloracetyl-6-amino-oxindol (XXXI) dargestellt. Es erwies sich als ein schwerlöslicher Körper, der mit Aluminiumchlorid nicht das Doppel-oxindol XXXII ergab, das übrigens schon von *Davies* und *Hickox*[2]) sowie von *Ruggli* und *Bussemaker*[3]) auf anderm Wege erhalten wurde. Bei der hier allein möglichen Aluminiumchlorid-Kochsalz-Schmelze trat bei 170—190° eine Reaktion unter völliger Zerstörung ein.



XXXI

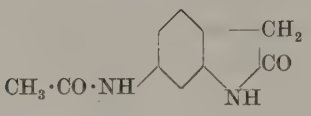


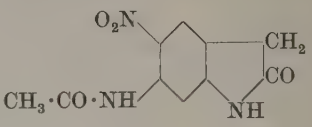
XXXII

Nitrierung. Zur Nitrierung wurde zunächst das 6-Acetaminooxindol (XXXIII) dargestellt. Es gab mit Salpetersäure eine rotbraune Nitroverbindung, von deren beiden in Betracht kommenden

[1]) J. pr. [2] **105**, 137 (1922); **128**, 1 (1930).
[2]) Soc. **121**, 2640 (1922). [3]) Helv. **18**, 613 (1935).

Formeln wir XXXIV für die richtige halten. Durch Reduktion, Verseifung und Einwirkung von Ameisen- oder Essigsäure erschien die Angliederung eines Imidazolkerns möglich, doch wurden keine definierten Produkte erhalten.

XXXIII 

XXXIV 

Experimenteller Teil.

m-Phenylen-di-(amino-malonester) (V).

20 g m-Phenylen-diamin werden mit 44,4 g Brom-malonester (Molverhältnis 1 : 1) zusammengerieben und zwei Tage stehen gelassen; der feste grünliche Kuchen wird mit 200 cm³ Wasser und 100 cm³ 10-proz. Salzsäure ausgewaschen und der Rückstand auf Ton getrocknet. Rohausbeute 25 g oder 65% der Theorie. Der Smp. liegt nach Umkrystallisieren aus heissem Alkohol bei 79°. Weisse verfilzte Nadeln, gut löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, ebenso in konz. Salzsäure.

0,1940 g Subst. gaben 0,4026 g CO_2 und 0,1239 g H_2O
0,1758 g Subst. gaben 10,6 cm³ N_2 (10°, 725 mm)
$C_{20}H_{28}O_8N_2$ Ber. C 56,57 H 6,65 N 6,61%
Gef. „ 56,59 „ 7,14 „ 6,85%

Ein Acetyl- oder Benzoylderivat konnte nicht erhalten werden.

p-Phenylen-di-(amino-malonester) (VI).

Die Darstellung erfolgte analog wie in der m-Reihe, wobei anfangs eine Temperatursteigerung von 24° auftrat. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol wurde der Smp. von 108° erreicht. Nahezu weisse verfilzte Nadeln, gut löslich in Alkohol, Essigester und Eisessig, etwas weniger in Benzol, Äther und Petroläther.

0,2465 g Subst. gaben 14,58 cm³ N_2 (13°, 738 mm)
$C_{20}H_{28}O_8N_2$ Ber. N 6,61 Gef. N 6,75%

Beim Erhitzen von 10 g auf 180—210° wurden 1,8 g Alkohol (ber. 2,2 g) aufgefangen, es trat jedoch keine Krystallisation ein.

Benzidin-di-malonester (VII).

Die Darstellung aus Benzidin und Brom-malonester im Molekularverhältnis 1 : 1 erfolgte in analoger Weise und mit guter Ausbeute. Nach Umkrystallisieren aus Äthyl- und Amylalkohol lag der Smp. bei 134°.

0,2346 g Subst. gaben 10,65 cm³ N_2 (12°, 738 mm)
$C_{26}H_{32}O_8N_2$ Ber. N 5,60 Gef. N 5,69%

2,6-Di-carbäthoxy-3,5-di-acetoxy-benzo-dipyrrol (VIII)[1]).

10 g m-Phenylen-di-(amino-malonester) werden im Glycerinbad 25 Minuten auf 210° erhitzt, wobei unter starkem Aufschäumen Alkohol entweicht, der durch die Jodoformprobe identifiziert wurde. Die erkaltete braune Schmelze wird mit 40 cm³ Essigsäure-anhydrid und 4 g wasserfreiem Natriumacetat 9 Stunden gekocht und darauf in 160 cm³ Wasser gegossen. Das abgeschiedene braune Öl wird beim Reiben zähflüssig und kann schliesslich durch Anreiben mit 35 cm³ Alkohol in kleinen Portionen pulvrig erhalten werden. Die erhaltenen 2,7 g Rohprodukt (Smp. 160°) ergaben nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol nur 0,7 g dunkelgelbe bis braune Kryställchen vom Smp. 180°.

5,986 mg Subst. gaben 12,647 mg CO_2 und 2,864 mg H_2O
3,955 mg Subst. gaben 0,2381 cm³ N_2 (14°, 707 mm)

$C_{20}H_{20}O_8N_2$	Ber. C 57,67	H 4,84	N 6,73%
	Gef. „ 57,62	„ 5,35	„ 6,66%

1,3-Diphenyl-2,5-diketo-4-carbäthoxy-tetrahydro-imidazol (IX).

2 g Anilido-malonester wurden mit 2 g Phenyl-isocyanat eine Stunde auf 145° erhitzt. Nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit 10 cm³ Benzol aufgenommen, von etwas Diphenyl-harnstoff abfiltriert und eingedampft. Der dickflüssige Rückstand krystallisierte beim Anreiben mit Petroläther und gab nach wiederholtem Umlösen aus wenig verdünntem Alkohol weisse verfilzte Nädelchen vom Smp. 134,5°.

$C_{18}H_{16}O_4N_2$	Ber. C 66,64	H 4,98	N 8,64%
	Gef. „ 66,72	„ 5,08	„ 8,78%

Die alkalische Verseifung ergab Kohlendioxyd (als Kaliumcarbonat), Anilin und eine Dicarbonsäure, die beim Erhitzen Kohlendioxyd abgab und wohl Anilino-malonsäure war.

Di-phenacyl-m-phenylen-diamin (XVI).

4 g m-Phenylen-diamin werden in einer Mischung von 80 cm³ Äther und 20 cm³ Alkohol gelöst und zu einer Lösung von 7,4 g ω-Brom-acetophenon (Molverhältnis 1 : 1) in 25 cm³ Alkohol hinzugegeben. Nach kurzem Stehen bilden sich Krystalle, die nach eintägigem Stehen abgesaugt werden (8,1 g). Nach Weglösen der Salze mit salzsaurem Wasser wird der Rückstand (5 g) in 100 cm³ heissem Alkohol suspendiert und zur Lösung mit 20 cm³ Pyridin versetzt. Nach Filtrieren, Kratzen und Kühlen erhält man nur 0,8 g hellgelbe Krystalle vom unscharfen Smp. 164°. Die Mutterlauge gibt keine Krystalle mehr, ebenso verharzen grössere Mengen beim Umkrystallisieren. Hellbraunes, ziemlich schwer lösliches Pulver.

4,115 mg Subst. gaben 11,595 mg CO_2 und 2,325 mg H_2O
2,725 mg Subst. gaben 0,215 cm³ N_2 (16,5°, 729 mm)

$C_{22}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 76,70	H 5,86	N 8,14%
	Gef. „ 76,85	„ 6,32	„ 8,92%

[1]) Die Struktur kann auch angular sein.

Phenacyl-m-nitranilin (XVII).

2,8 g m-Nitranilin werden in 20 cm³ heissem Alkohol gelöst und mit 4 g Brom-acetophenon versetzt. Nachdem die braune Lösung eine Stunde unter Rückfluss gekocht hat, kann man die in fast quantitativer Ausbeute ausfallenden gelben Krystalle absaugen, trocknen und aus Essigester umkrystallisieren; Smp. 168°. Orangefarbene verfilzte Nadeln, in den meisten Lösungsmitteln ziemlich leicht löslich.

5,170 mg Subst. gaben 0,468 cm³ N_2 (13,5°, 732 mm)
$C_{14}H_{12}O_3N_2$ Ber. N 10,94 Gef. N 10,74%

Di-phenacyl-p-phenylen-diamin (XIX).

In diesem Falle wurde zur Bindung des Bromwasserstoffs versuchsweise Natriumcarbonat zugesetzt. 4 g p-Phenylen-diamin, 4 g Natriumcarbonat und 8 g Brom-acetophenon wurden vermischt und mit 50 cm³ Alkohol übergossen. Nach 5 Minuten, in denen nur eine geringe Selbsterwärmung festgestellt wurde, erwärmte man 15 Minuten auf 55—60° und schliesslich wenige Minuten auf 70°. Nach Kühlen mit Eiswasser wurde der erhaltene braune Niederschlag abgesaugt, auf Ton getrocknet und mit einer Mischung von 25 cm³ 10-proz. Salzsäure und 125 cm³ Wasser aufgekocht. Das Ungelöste schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Pyridin-Alkohol (1 : 1) unscharf bei 151°. In analysenreiner Form wurden nur 0,45 g erhalten, hellorange verfilzte Nadeln, in den gebräuchlichen Lösungsmitteln ziemlich schwer löslich.

5,831 mg Subst. gaben 16,440 mg CO_2 und 3,180 mg H_2O
5,081 mg Subst. gaben 0,372 cm³ N_2 (20,5°, 737 mm)
$C_{22}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 76,70 H 5,86 N 8,14%
Gef. „ 76,89 „ 6,10 „ 8,26%

Dieselbe Substanz wurde auch bei der Verseifung von XX auf weniger übersichtlichem Wege erhalten, vgl. unten.

Das Pikrat entsteht aus der alkoholischen Suspension des Di-phenacyl-p-phenylen-diamins beim Versetzen mit alkoholischer Pikrinsäure; zuerst tritt Lösung ein, dann fallen gelbe Krystalle vom Smp. 124° aus.

Das Di-acetylderivat entsteht bei fünfstündigem Kochen mit der 20-fachen Menge Essigsäure-anhydrid und der vierfachen Menge Natriumacetat. Bei der Zerlegung mit Wasser entsteht ein bald krystallisierendes Öl, das beim Anreiben mit Alkohol helle Krystalle gibt. Nach Umkrystallisieren aus Eisessig Smp. 227°.

p-Acetamino-phenacyl-anilin (XX).

Eine Lösung von 1,3 g ω-Brom-acetophenon in 15 cm³ Alkohol wird mit 1,4 g Natriumcarbonat und 1 g p-Amino-acetanilid versetzt und vorsichtig auf 50° erwärmt, worauf man die Temperatur 15 Minuten lang auf 55—60° hält und schliesslich noch kurz auf 70° erwärmt. Der abgesaugte dicke Niederschlag wird mit 50 cm³ 1-proz. Salzsäure aufgekocht, wobei 1,4 g Rohprodukt oder 82 % der Theorie

zurückbleiben. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol liegt der Smp. bei 173°. Hellgelbe feine Nadeln, die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich sind.

3,779 mg Subst. gaben 9,940 mg CO_2 und 2,120 mg H_2O

$C_{16}H_{16}O_2N_2$ Ber. C 71,52 H 6,01%
Gef. „ 71,74 „ 6,27%

Ein Verseifungsversuch führte in merkwürdiger Reaktion zum Di-phenacyl-p-phenylen-diamin (XIX), indem die freigelegte Aminogruppe einen neuen Phenacylrest aufnahm, der offenbar durch Abspaltung dieses Restes aus einem andern Teil des Materials zur Verfügung stand. Die Ausbeute war entsprechend gering.

2 g p-Acetamino-phenacyl-anilin wurden mit 12 cm³ Eisessig und 12 cm³ konz. Salzsäure unter Zusatz von wenig Zinkstaub $^5/_4$ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, wobei nach anfänglicher Lösung weisse Krystalle des Dichlorhydrats des Di-phenacyl-p-phenylen-diamins ausfielen, die aus verdünntem salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisiert wurden.

$C_{22}H_{20}O_2N_2$, 2 HCl Ber. Cl 17,03 Gef. Cl 17,48%

Mit Natronlauge wurde die Base (XIX) in Freiheit gesetzt, aus Pyridin-Alkohol umkrystallisiert und durch die Mischprobe identifiziert.

$C_{22}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 76,70 H 5,86 N 8,14%
Gef. „ 77,17 „ 5,32 „ 8,24%

5-Acetamino-phenyl-indol (XXI oder XXII).

2 g p-Acetamino-phenacyl-anilin (XX) werden mit 0,2 g p-Amino-acetanilid-chlorhydrat 10 Minuten lang im Ölbad auf 170—175° erhitzt. Die erstarrte Masse wird mit 15 cm³ Alkohol gelöst, von Verunreinigungen abfiltriert und scheidet dann beim Stehen 0,35 g einer Substanz vom Rohsmp. 190—195° ab. Aus der Mutterlauge werden durch Verdünnen mit Wasser weitere 0,7 g gewonnen. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Eisessig schmilzt der Körper bei 217°.

4,790 mg Subst. gaben 13,375 mg CO_2 und 2,475 mg H_2O
4,262 mg Subst. gaben 0,426 cm³ N_2 (22,5°, 744 mm)

$C_{16}H_{14}ON_2$ Ber. C 76,76 H 5,64 N 11,22%
Gef. „ 76,15 „ 5,78 „ 11,30%

Darstellung von 6-Amino-oxindol (XXVI).

2,4-Dinitro-phenyl-essigsäure-äthylester (XXIII).

Dieser Körper wurde von *S. Gabriel* und *R. Meyer*[1]) erwähnt, aber seine Darstellung nicht angegeben. Wir haben 50 g 2,4-Dinitro-phenyl-essigsäure mit 200 cm³ absolutem Alkohol und 20 cm³ konz. Schwefelsäure 5 Stunden gekocht und nach Eingiessen in Wasser das gelbe Öl ausgeäthert. Die mit Natriumbicarbonat gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterlässt nach dem Abdestillieren 45 g Ester als schwerflüssiges Öl, das direkt zur Reduktion verwendet

[1]) B. **14**, 824 (1881).

wurde. Einige Male haben wir den Ester im Vakuum destilliert (Sdp. $_{13\ mm}$ 200—210°), doch ist dies wegen gelegentlicher spontaner Zersetzung nicht empfehlenswert.

2,4-Diamino-phenyl-essigsäure-äthylester (XXV). 16 g Dinitro-ester werden in 100 cm³ Alkohol, 100 cm³ Essigester und 20 cm³ Wasser gelöst und mit 16 g Nickelkatalysator nach *H. Rupe* hydriert, wobei in 24 Stunden die berechnete Menge Wasserstoff (8,5 Liter) aufgenommen wird. Das vom Katalysator abgesaugte, fast farblose Filtrat wird unter vermindertem Druck bei 40° im Kohlendioxydstrom auf ein kleines Volum abdestilliert, worauf beim Reiben 6 g Diamino-ester ausfallen[1]). Aus Alkohol weisse Nadeln vom Smp. 75°, die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln gut löslich sind.

2,850 mg Subst. gaben 0,367 cm³ N_2 (23°, 750 mm)
$C_{10}H_{14}O_2N_2$ Ber. N 14,43 Gef. N 14,65%

Di-acetylderivat, durch kurzes Aufkochen mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin erhalten, weisse Krystalle vom Smp.190° aus Alkohol, unlöslich in verdünnter Salzsäure.

Di-benzoylderivat, durch kurzes Aufkochen mit Pyridin-Benzoylchlorid. Mit Wasser entsteht eine halbfeste Masse, die beim Anreiben mit verdünntem Alkohol krystallisiert. Smp. 161° aus Alkohol.

Pikrat. In alkoholischer Lösung durch kurzes Erwärmen mit Pikrinsäure. Die gelben Krystalle werden aus sehr verdünnter alkoholischer Pikrinsäure umkrystallisiert. Zersetzungspunkt unscharf zwischen 165 und 215°.

6-Amino-oxindol (XXVI). Die in der oben beschriebenen Weise erhaltene Reduktionslösung aus 100 g Dinitro-phenyl-essigester wird durch eine dünne Schicht Tierkohle vom Katalysator abgesaugt und sofort mit Salzsäure versetzt. Bei stufenweisem Eindampfen unter vermindertem Druck bei 40—50° erhält man 56 g 6-Amino-oxindol-chlorhydrat oder 78% der Theorie. Das Chlorhydrat wird, in Wasser gelöst, mit Ammoniak versetzt, wobei das freie Amino-oxindol in verfilzten, fast weissen Nadeln ausfällt. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol zeigt es den in der Literatur[2]) angegebenen Smp. ca. 200° unter Zersetzung.

$C_8H_8ON_2$ Ber. N 18,92 Gef. N 19,07%

Toluolsulfo-6-amino-oxindol. Zu einer Lösung von 10 g Amino-oxindol in 125 cm³ Pyridin, die auf 0° abgekühlt ist, werden in kleinen Portionen unter Schütteln 26 g p-Toluol-sulfochlorid in 80 cm³ Pyridin zugegeben. Nach viertelstündigem Stehen bei Zimmertemperatur beginnt die Krystallisation. Am andern Tag wird der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Alkohol gewaschen und aus Alkohol bis zur Konstanz des Smp. 228—229° umkrystallisiert. Weisse verfilzte Nadeln, leicht löslich in Natronlauge; die Ausbeute ist fast quantitativ.

$C_{15}H_{14}O_3N_2S$ Ber. N 9,27 Gef. N 9,60%

---

[1]) Der Rest ist aus der Mutterlauge nur schwer in reiner Form zu gewinnen. Dass die Ausbeute höher ist, zeigt die direkte Überführung in 6-Amino-oxindol (siehe nächstes Präparat).

[2]) *S. Gabriel* und *R. Meyer*, B. **14**, 823 (1881).

N,O-Dimethyl- und N-Monomethyl-toluolsulfo-6-amino-oxindol (XVIII und XVII).

10 g Toluolsulfo-6-amino-oxindol werden in 36 cm³ 10-proz. Natronlauge gelöst und mit 8,4 cm³ Dimethylsulfat in drei Portionen unter Schütteln umgesetzt, wobei unter starker Erwärmung ein Niederschlag ausfällt. Zum Schluss setzt man nochmals 8 cm³ Natronlauge und etwas Wasser zu und erwärmt 15 Minuten auf dem Wasserbad. Durch Absaugen erhält man 6,9 g Dimethyl-derivat (XVIII) oder 63% der Theorie, die aus Alkohol unter Zusatz von etwas Chloroform bis zum Smp. 203° umkrystallisiert werden. Tafelförmige Krystalle mit schwach rötlichem Stich, in den gewöhnlichen Lösungsmitteln ziemlich schwer löslich.

0,4694 g Subst. gaben 35,51 cm³ N_2 (14°, 745 mm)
$C_{17}H_{18}O_3N_2S$ Ber. N 8,48 Gef. N 8,68%

Aus dem alkalischen Filtrat erhält man durch Ansäuern mit Salzsäure in 25-proz. Ausbeute das N-Monomethyl-toluolsulfo-derivat (XVII), das nach Umkrystallisieren aus Pyridin bei 253° schmilzt.

3,091 mg Subst. gaben 0,239 cm³ N_2 (22°, 750 mm)
$C_{16}H_{16}O_3N_2S$ Ber. N 8,86 Gef. N 8,83%

N,O-Dimethyl-6-amino-oxindol (XXIX).

5 g Dimethyl-toluolsulfo-amino-oxindol werden mit 11,5 cm³ 80-proz. Schwefelsäure 20 Minuten lang auf 135—150° erhitzt, wobei eine dunkelbraune Lösung entsteht. Beim Abkühlen bildet sich ein Krystallbrei (Sulfat), der bei vorsichtigem Verdünnen mit Wasser in Lösung geht. Bei Zusatz von 10-proz. Natronlauge fällt ein grünlichweisser Niederschlag aus, Ausbeute 2 g oder 74% der Theorie. Nach verlustreichem Umkrystallisieren aus Alkohol, wobei die Krystalle dunkler werden, liegt der Smp. bei 165—166°.

4,445 mg Subst. gaben 11,080 mg CO_2 und 2,695 mg H_2O
0,1684 g Subst. gaben 24,27 cm³ N_2 (13°, 731 mm)
$C_{10}H_{12}ON_2$ Ber. C 68,14 H 6,87 N 15,91%
Gef. „ 67,98 „ 6,78 „ 16,30%

Nitroso-Derivat (XXX). 2 g N,O-Dimethyl-6-amino-oxindol werden in wenig konz. Salzsäure gelöst und unter guter Kühlung tropfenweise mit einer Lösung von 1 g Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt. Der braune Niederschlag wird wiederholt aus 50-proz. Alkohol, dann noch dreimal aus Aceton, dem einige Tropfen 10-proz. Essigsäure zugesetzt sind, umkrystallisiert, bis der Smp. 137° erreicht ist. Hellbraune, leicht lösliche Nadeln.

2,870; 1,576 mg Subst. gaben 0,515; 0,285 cm³ N_2 (20,5°, 739 mm; 19,5°, 736 mm)
$C_{10}H_{11}O_2N_3$ Ber. N 20,49 Gef. N 20,29; 20,44%

Ein Reduktionsversuch mit Zinkstaub in Alkohol-Eisessig ergab harzige Produkte, die katalytische Reduktion führte zu einer Base vom Rohsmp. ca. 160°, die aber mit aromatischen Aldehyden nicht reagierte und daher kein Hydrazinderivat sein konnte.

Chloracetyl-6-amino-oxindol (XXXI).

8,5 g 6-Amino-oxindol werden in 100 cm³ Dioxan und 60 cm³ Äther teils gelöst, teils suspendiert und tropfenweise unter Eiskühlung mit einer Lösung von 2,2 cm³ Chlor-acetylchlorid (½ Mol) in 20 cm³ Äther versetzt. Nach eintägigem Stehen wird der weissgraue Niederschlag abfiltriert und mit Wasser und Alkohol gewaschen. Es bleiben 2 g eines weissgrauen, sehr schwer löslichen Pulvers vom Zersp. über 270° zurück, die als Rohprodukt analysiert wurden.

$C_{10}H_9O_2N_2Cl$ Ber. Cl 15,79 Gef. Cl 14,69%

Beim Erwärmen mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff findet keine Reaktion statt, in der Aluminiumchlorid-Kochsalz-Schmelze entwickelt sich bei 170—200° Chlorwasserstoff, doch konnten bei der Zerlegung nur schwarze Flocken isoliert werden.

6-Acetamino-oxindol (XXXIII).

6 g 6-Amino-oxindol werden in möglichst wenig Pyridin gelöst und mit der berechneten Menge Essigsäure-anhydrid versetzt. Am andern Tage wird der Niederschlag abgesaugt; er ist sehr schwer löslich und konnte daher nur mit Alkohol, Wasser, Aceton, Essigester und Chloroform ausgekocht werden. Kleine braune Kryställchen, die sich oberhalb 335° zersetzen.

$C_{10}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 14,74 Gef. N 14,86%

5-Nitro-derivat (XXXIV). 1 g 6-Acetamino-oxindol wird in 10 Minuten unter guter Kühlung mit Eis-Kochsalz in 5 cm³ rote rauchende Salpetersäure (d = 1,51) eingetragen, wobei die Temperatur zwischen −12 und 0° bleiben soll. Die Lösung wird kurz darauf auf Eis gegossen und der gelbbraune, gut ausgewaschene und getrocknete Niederschlag aus Nitrobenzol (unter teilweiser Verharzung) umkrystallisiert. Rotbraune Tafeln vom Zersp. 250—300°.

3,087 mg Subst. gaben 0,485 cm³ N_2 (22,5°, 731 mm)

$C_{10}H_9O_4N_3$ Ber. N 17,88 Gef. N 17,64%

Reduktionsversuche mit nachfolgender Acetylierung gaben ein unlösliches dunkles Pulver.

Curriculum vitae.

Ich, John Richard Grand, wurde am 23. August 1908 in Ettlingen (Deutschland) geboren als Sohn des Dr. phil. John Grand, Lehrer an der Töchterschule in Basel und seiner Gattin Johanna geb. Witz. Ich bin Bürger von Villars-sous-Yens (Waadt) und Basel.

Ich besuchte die Primarschule und das humanistische Gymnasium in Basel. Im Frühling 1927 erhielt ich das Maturitätszeugnis und immatrikulierte mich auf der Universität Basel. Ende Sommersemester 1931 bestand ich vor Herrn Prof. Dr. Fr. Fichter eine praktische und mündliche Prüfung in anorganischer und analytischer Chemie.

Dann studierte ich bei Herrn Prof. Dr. H. Rupe organische Chemie. Im Wintersemester 1932/33 bestand ich das Vorexamen in organischer Chemie.

Ende Wintersemester 1932/33 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Ruggli die vorliegende Arbeit, die im April 1936 zu Ende gebracht wurde.

Die Teilexamina in Botanik (16. Dezember 1931), in physikalischer Chemie (26. April 1932) und in Physik (6. Juni 1935) bestand ich bei den Herren Professoren Dr. G. Senn, Dr. A. L. Bernoulli und Dr. A. Hagenbach.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten:

A. L. Bernoulli, Fr. Bürki, H. Erlenmeyer, Fr. Fichter, H. O. L. Fischer, A. Hagenbach, H. Mohrmann, A. Ostrowski, P. Ruggli, H. Rupe, G. Senn, O. Spiess, H. Veillon †, und M. Wehrli. Allen diesen Herren möchte ich für ihre Bemühungen bestens danken.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. P. Ruggli für seine wertvollen Ratschläge und Anregungen, die er mir bei der Ausführung meiner Arbeit zukommen liess, meinen bleibenden Dank auszusprechen.